Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. Ernst Frey.

Untersuchungen über die Mistel

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 25. Juli 1939
von

Victor Berwanger
bestaltem Arzt aus Wittlich (Rheinland)

GÖTTINGEN 1939

Dekan: Prof. Dr. Stich.

Berichterstatter: Prof. Dr. Frey.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Oktober 1939.

Die Leimmistel — Viscum album — ist eine Parasitenpflanze und gehört zur Familie der Loranthaceae. Sie wächst auf Obstbäumen, Pappeln, Tannen. Besonders im Harz gedeiht sie vorzüglich auf Tannen; diese Sorte enthält den anderen gegenüber mehr Gerbstoffe. Uralt bekannt, war sie auch schon lange im Arzneischatz des Altertums vorhanden. Vor allem fand sie Anwendung bei der Epilepsie, bei Nervenleiden aller Art und bei Blutungen. Im Mittelalter war sie das Mittel bei menstruellen und haemorrhagischen Blutungen. Zum ersten Male wurde sie im Jahre 1906 von Gaultier[1]) wissenschaftlich untersucht, wobei ihre blutdrucksenkende Wirkung erkannt wurde. Einen vorzüglichen Überblick über die verschiedenen Experimentaluntersuchungen seit Gaultier bringt die Arbeit von Nolle[2]).

Die Forschungsergebnisse sind widersprechend. Es ist zum Teil erklärlich durch die Tatsache, daß Präparate verschiedener Herkunft benutzt wurden. Ferner muß berücksichtigt werden, daß die Mistel auf verschiedenen Baumarten parasitiert und die Menge ihrer aktiven Stoffe nicht nur von Klima, Boden und Jahreszeit, sondern sicher auch von der Mutterpflanze abhängt. Dazu kommt, daß einige Stoffe leicht zersetzlich zu sein scheinen. Und so ist eine restlose Klärung der Inhaltsstoffe noch nicht erreicht.

Über die Natur des blutdrucksenkenden Stoffes bzw. des Prinzips in der Mistel gehen die Meinungen auseinander. Es sind eine Reihe Arbeiten erschienen, die bemüht waren, den herzwirksamen bzw. blutdrucksenkenden Stoff zu isolieren. Winterstein und Hämmerle[3]) widerlegen in ihrer Arbeit das Ergebnis van Italie's[4]), wonach der gefundene Stoff Urson sein soll. Sie fanden eine dem Oleanol identische Säure, die frei als solche in der Pflanze vorkommt, aber von Begleitstoffen in Lösung gehalten wird und in wässriger Lösung der wirksame Stoff sein soll. Die Oleanolsäure ist eine pentacyclische, einfach ungesättigte Monooxy-mono-carbonsäure; sie wird erhalten durch Extraktion mit Äther, Ausschütteln mit verdünntem Alkali, Fällen mit Salzsäure und Umfällen mit Eisessig aus der Lösung des Natriumsalzes in Methanol.

Pharmakologisch wurden auch seit Gaultier eine ganze Reihe Versuche veröffentlicht. So bringt Foa[5]) als Ergebnis seiner Untersuchungen, daß Extrakte von Mistel an den Froschgefäßen

und an den Kaninchenohrgefäßen dilatierend wirken, auch nach vorheriger Adrenalingabe.

Shin Maie[6]) veröffentlichte ebenfalls eine Reihe Versuche mit Mistelpräparaten sowohl am Froschherzen als auch am Kaninchen. Er untersuchte das „Dialysatum Visci — Golaz" und fand am Froschherzen in situ eine Verlangsamung, Verkleinerung und schließlich Stillstand; am isolierten Froschherz fand er Verkleinerung und schließlich diastolischen Stillstand. Am Kaninchenkardiogramm sah er eine Förderung der diastolischen Tätigkeit und den Typus des Arteriosklerotikers. Der Blutdruck sank, die Atmung blieb unbeeinflußt.

Ebster und Jarisch[7]) stellten fest, daß das Kalt- und Warmblüterherz digitalisähnlich beeinflußt wird. Der Tod trat beim Nagetier durch systolischen Stillstand ein.

Eine zweite Arbeit von Ebster[8]) enthält als wichtigstes Ergebnis eine Steigerung des Blutdruckes beim Kaninchen; eine Senkung erfolgt nur bei rascher Injektion. Manchmal bemerkte er auch eine Senkung als Vorschlag zur Steigerung. Bei langdauernder Zufuhr sinkt der Druck, was als Hemmung des venösen Rückstroms zum Herzen erklärt wird. Auch er findet eine Ähnlichkeit mit Digitalis.

Nolle[2]) stellte am Kaltblüter eine Lähmung des Zentralnervensystems ohne vorherige Erregung fest. Beim Warmblüter zeigte sich eine unbedeutende Pulsverlangsamung zugleich mit einer zentralen Vaguserregung. Deutlich war die Pulsverlangsamung beim Kaltblüter. Kleinere und mittlere Gaben senken den Blutdruck durch Wirkung auf das vasomotorische Zentrum. Am isolierten Herzen wird eine Vergrößerung der Amplitude verzeichnet; am isolierten Ohr, an der Niere und der Leber ist eine schwache, gefäßerweiternde Wirkung zu sehen. Sowohl beim Kalt- als auch beim Warmblüter tritt deutliche Atemverzögerung durch Störung des Atemzentrums ohne vorherige Beschleunigung ein. Exitus an Herzparalyse.

Weiter ist die Arbeit Kochmann's[9]) zu besprechen. Er benutzte die Stoffe, welche Müller[10]) isoliert hatte. Dies waren zwei Basen, Acetylcholin und Propyonylcholin; Alkaloide, Glykoside oder Saponine fand er nicht, aber Essigsäure, organische Phosphorsäure, Mannit und Magnesiumlaktat. Die Müller'sche Beobachtung, daß Kochen von 10 Minuten keinen Zucker liefert, spricht nach Winterstein[3]) nicht gegen Glykoside oder Saponine, denn beim Vorhandensein von Glukuron-Glykosiden oder Galakturon-Glykosiden muß man drei Stunden kochen. Der Mannit wird wohl aus Glykosiden stammen. Kochmann bezeichnet den

Mistelextrakt als parasympathisches Reizgift, — dem Acetylcholin nahestehend —, das Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und am isolierten Meerschweinchenuterus und isolierten Kaninchen- und Katzendarm tonussteigernd und -fördernd wirkt. Dagegen ist am isolierten Froschherzen eine Hemmung zu verzeichnen. Alle diese Wirkungen werden durch Atropin gehemmt. Die Blutdrucksenkung wird zum größten Teil auf eine Lähmung des vasomotorischen Zentrums und eine Reizung des Parasympathikus am Herzen bezogen.

Dreßler, Kwiatkowski und Schilf[11]) fanden eine Senkung des Blutdruckes an der Katze, die auch durch Atropin verhindert wurde. Die Substanz sei in Äther unlöslich und würde stärker wirksam durch Acetylieren. Sie bemerkten ferner, daß am physostigminisierten Blutegel nur der acetylierte Extrakt wirksam sei, und kamen zu dem Schluß, daß es wohl Acetylcholin sein müsse.

Wie schon früher Park[12]), Lesieur[13]) und Bijlsma[14]) im Kaltwasserextrakt einen Digitaliskörper fanden, der bei 40° zerstört wird, bezeichnen auch Henze und Ludwig[15]) den herzwirksamen Bestandteil der Mistel als digitalisähnlich, da sie in der ersten Phase eine Vaguswirkung in Form einer starken Pulsverlangsamung und in der zweiten heterotrope Reizbildung mit deutlichen Arrhythmien und raschem Puls feststellten.

Ebenso fanden Rojo[16]) sowie French und Hanzlik[17]) einen blutdrucksteigernden Stoff in der amerikanischen Mistel.

Jarisch und Richter[18]) berichten ebenfalls, daß die Mistel genau wirkt wie Digitalis und Veratrin, und zwar durch Erhöhung der Erregbarkeit der sensiblen Enden in der Herzmuskulatur. Diese Nerven machten reflektorisch langsame Pulse, Speicherung in der Leber, Abnahme der Blutmenge (sogen. innerer Aderlaß zur Entlastung; Gegenteil: Dekompensation = Dehnung des Herzmuskels, Entspeicherung, Zunahme der Blutmenge, rasche Pulse). Denn sie sahen nach Abkühlung des Vagus ein starkes Ansteigen des Blutdruckes.

Eine der letzten Arbeiten, die sich mit der Mistel beschäftigen, ist die von Janssen[19]). Er ging von den Resultaten von Ebster und Jarisch aus, die gefunden hatten, daß es sich bei den wässrigen Auszügen aus der Mistel, die eine Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und schließlich systolischen Herzstillstand hervorriefen, um zwei Stoffe handeln müsse, wovon der eine blutdrucksenkend wirke und der andere systolischen Herzstillstand erzeuge.

Einen vorzüglichen Überblick gibt die Arbeit von Emma Dörle[20]), der es gelang, die beiden therapeutisch wirksamen Stoffe in der Mistel zu trennen und zu isolieren. Einmal wurden die Stoffe durch Wasserextraktion gewonnen; der Extrakt wirkte sowohl auf das Herz als auch auf den Blutdruck senkend. Er wurde mit Kohle geschüttelt, das Adsorbat mit 2 %iger Essigsäure ausgezogen. Im Tierversuch fanden Janssen und Winterfeld, daß der erhaltene Stoff stark blutdrucksenkend wirkte, während der durch Filtrieren des mit Kohle geschüttelten Extraktes, dann Fällen mit Bleiacetat, wieder Filtrieren, Fällen mit Aceton, Filtrieren und Fällen mit Äther und schließlich nochmaliges Fällen erhaltene Stoff stark herzwirksam war. Dadurch ist eine wesentliche Klärung der Inhaltsstoffe der Mistel erreicht. — Weiterhin stellten beide Autoren ein völliges Fehlen irgendwelcher Farbreaktionen auf Digitalisglykoside fest. Es genügt ferner ihre Feststellung, daß die herzwirksamsten Fraktionen, die einen systolischen Herztod hervorrufen, Stickstoff enthalten, und daß die genauere pharmakologische Analyse der Wirkung einer Annahme widerspricht, daß es sich um digitalisähnliche Stoffe handelt als Gegenbeweis der oben angeführten Autoren, die Digitalis und Mistel in ihrer Wirkung identisch sein ließen.

Es geht also aus diesen Untersuchungen hervor, daß zweifellos mehrere Stoffe sich an der Mistelwirkung beteiligen.

Acetylcholin oder Cholin sind mit Sicherheit in einzelnen Präparaten die wirksamen Stoffe gewesen (Kochmann, Müller, Dreßler, Kwiatkowski und Schilf). Ein digitalisähnlicher Körper ist von Park, Shin Maie, Ebster u. Jarisch, Ebster, Nolle, Henze u. Ludwig, Jarisch u. Richter beschrieben worden. Außerdem wird Oleanolsäure von Winterstein und Hämmerle im Mistelextrakt angegeben, außerdem saponinähnliche Stoffe. Die Trennung in zwei gleichzeitig anwesende wirksame Körper gelang Dörle und Janssen, von denen der eine blutdrucksenkend, der andere herzwirksam war, und zwar war diese Herzwirkung nicht mit der Digitaliswirkung identisch.

Eigene Untersuchungen.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, festzustellen, ob einige Präparate verschiedener Herstellungsweise derartige Stoffe enthielten; ob also Acetylcholin in diesen Präparaten nachweisbar war, ob die beiden anderen beschriebenen Stoffe, der blutdrucksenkende und herzwirksame in diesen Präparaten die Wirkstoffe darstellten.

Zur Untersuchung gelangten verschiedene Arten von Extrakten der weißen Mistel, die freundlicherweise von der Ysat-Fabrik Wernigerode zur Verfügung gestellt wurden. Es sind dies das Viscysat-Handelspräparat (hergestellt aus Apfelbaummisteln), dem als Konservierungsmittel 10 % Alkohol zugesetzt ist, ferner das gleiche Präparat — eiweiß- und alkoholfrei — in Ampullen. Weiter wurde ein gleiches Präparat aus Tannenmisteln untersucht; dies ist gerbstoffhaltiger, entspricht aber sonst in seiner Wirkung den oben angegebenen Präparaten. Außerdem wurde ein Misteltrockenpulver aus Apfelbaummisteln untersucht, das ohne Konservierungsmittel war und gleichzeitig den Anspruch erheben konnte, frisch zu sein.

Wirkung am Frosch.

Injiziert man einem Frosch ein Mistelpräparat, welches alkohol- und eiweißfrei ist, unter die Rückenhaut, und zwar 1 ccm der Ampullenlösung, die in der Konzentration der im Handel befindlichen Viscysatlösung entspricht, so tritt nach etwa 6 Minuten ohne vorherige Erregung ein Lähmungszustand ein: die Augenlider werden halb geschlossen, der Frosch bleibt auf dem Rücken liegen, ohne sich umzudrehen, wenn man ihn in Rückenlage bringt. Etwas später, nach 9 Minuten erlöschen die Reflexe. Legt man jetzt den Ischiadikus bloß und reizt ihn, so reagieren die Muskeln des Versorgungsgebietes. Es handelt sich also um eine zentrale Lähmung. Eine solche ist für die Mistel schon von Nolle[2]) beschrieben worden.

Herzwirkung am Frosch.

Legt man einem mit Urethan narkotisierten Frosch das Herz bloß und schreibt seine Kontraktionen nach der Suspensionsmethode auf, so sieht man nach der Injektion einer wässrigen Lösung (ohne Alkohol und Eiweiß) in der oben angewandten Menge in den Schenkellymphsack injiziert, keinerlei Veränderungen auf der Kurve, die Pulse bleiben gleich hoch, werden keinesfalls kleiner; ebenso ist nicht die Andeutung eines systolischen Herzstillstandes zu sehen, ebenso keine Frequenzänderungen oder Rhythmusstörungen. Bei

der Anwendung des alkoholischen Handelspräparates (1 ccm in die Schenkellymphsäcke) blieb ebenfalls durch 3 Stunden die Herztätigkeit normal; es nahmen im Laufe der Zeit die Pulse etwas an Höhe ab, wurden aber bald wieder größer; eine Änderung des Rhythmus trat dabei nicht auf.

Es muß also daraus geschlossen werden, daß irgend eine spezifische Herzwirkung diesem Präparat nicht zukommt, daß sich insbesondere eine digitalisähnliche Wirkung am Frosch nicht zeigte.

Gefäßwirkung am Frosch.

An diesem Präparat war die Gefäßweite und gleichzeitig die Permeabilität der Gefäßwand zu verfolgen, die sich unter dem Einfluß der eingeführten Flüssigkeiten ändern. Man mißt den Durchfluß und das zunehmende Gewicht des Frosches. Das sogenannte Ödem entwickelt sich beim Frosch verschieden schnell und läßt mit der Zeit nach, weil das schon vorhandene Ödem der weiteren Entwicklung ein Hindernis entgegensetzt, ebenso der Durchströmung.

Der ganze Frosch wurde mit Ringer'scher Flüssigkeit durchströmt, welcher die einzelnen Präparate zugesetzt waren, nachdem nach Nackenstich und Ausbohren von Gehirn und Rückenmark eine Kanüle durch den Ventrikel in den Bulbus der Aorta eingebunden und beide Vorhöfe angeschnitten waren. Nach Ausspülen von Blutflüssigkeit wurde jedesmal mit Ringerlösung eine Viertelstunde durchströmt, eine weitere Viertelstunde mit Viscum-Lösung und schließlich wieder mit Ringerlösung. Die Konzentrationen der Versuchsflüssigkeiten variierten bei den verschiedenen Versuchen in den Grenzen von 1 : 10 bis 1 : 200, Originalflüssigkeit zu Ringerlösung. Um die Versuche miteinander vergleichen zu können, habe ich die Werte alle auf eine Normalzahl gebracht. So wurde beim Ödem die Gewichtszunahme während der ersten Ringerspülung gleich 1,0 gesetzt, der Durchfluß als 100 gebucht. Darauf wurden die gefundenen Zahlen bezogen; war also das Ödem in der zweiten Viertelstunde, in welcher die Versuchsflüssigkeit durchfloß, ebenso groß wie in der ersten, so betrug es wieder 1,0; nahm der Frosch in der zweiten Viertelstunde weniger an Gewicht zu als in der ersten, so war das Ödem in der zweiten Viertelstunde unter 1,0; ebenso erfolgte die Berechnung beim Durchfluß. Die Lösungen wurden sämtlich mit Froschringer hergestellt. Die Zunahme des Gewichtes, d. h. das Ödem wurde mit Hilfe einer Briefwage kontrolliert, auf der der Frosch lag. Die abfließende Flüssigkeit sammelte sich in einer Rinne und konnte mittels eines Meßzylinders gemessen werden.

Als Vergleich zu den alkoholhaltigen Lösungen wurden Kontrollversuche mit Alkohollösungen angestellt, ebenso zum Vergleich mit den gerbsäurehaltigen mit Tanninlösungen. Diese Kontrollen ergaben fast keinen Unterschied gegenüber reinen Ringerlösungen; nur die höheren Alkoholkonzentrationen wirkten gefäßerweiternd.

Froschdurchströmung

Lösung	Ödem in 1/4 Stunde			Durchfluß in 1/4 Stunde		
	Ringer	Versuchsfl.	Ringer	Ringer	Versuchsfl.	Ringer
Ringer, Dauernd	1,00	0,5	0,25	100,0	101,5	94,0
	1,00	1,12	0,75	100,0	99,0	103,0
	1,00	1,00	0,84	100,0	111,8	107,1
Viscysat (Handelspräparat mit Alkohol und Eiweiß):						
1 : 10	1,00	1,66	2,33	100,0	88,1	59,6
1 : 20	1,00	2,00	3,00	100,0	101,5	90,7
1 : 50	1,00	1,66	2,00	100,0	84,6	84,6
1 : 75	1,00	2,33	2,00	100,0	122,5	114,5
1 : 100	1,00	1,50	0,75	100,0	116,0	114,9
1 : 150	1,00	0,88	0,77	100,0	107,7	100,5
1 : 200	1,00	1,00	1,00	100,0	89,1	67,5
Ampullen-Viscysat (Alkohol- und Eiweißfrei):						
1 : 20	1,00	1,66	1,00	100,0	73,5 wird blutig	58,6
Trockenpulver aus Apfelmistel:						
1 : 10	1,00	1,83	1,16	100,0	89,2 wird blutig	78,5
1 : 20	1,00	1,25	1,75	100,0	96,3	65,6
Tannen-Viscysat						
1 : 20	1,00	2,00	2,33	100,0	94,2 wird blutig	81,7
1 : 50	1,00	1,20	1,80	100,0	96,0	88,0
Zum Vergleich:						
Alkohol 1 : 100	1,00	1,12	1,12	100,0	89,0	90,0
1 : 1000	1,00	1,22	1,22	100,0	38,4	39,0
Tannin 1 : 100	1,00	0,73	0,33	100,0	95,0	92,0
1 : 1000	1,00	0,33	0,33	100,0	99,2	89,9

Zunächst ist es auffällig, daß nach den stärkeren Lösungen das Ödem in der zweiten Viertelstunde sich stark vermehrte, während bei dauernder Ringerdurchströmung das Ödem allmählich abnimmt; höchstens erreicht es in der zweiten Viertelstunde die Werte der ersten (oder doch nur um einen geringen Betrag erhöht), dann aber nimmt es in der dritten Viertelstunde schnell ab. Nach Viscysat aber wird in der zweiten Viertelstunde, in der also nun die Viscysatlösung durchfließt, das Ödem immer stärker als in der ersten Viertelstunde der Ringerdurchströmung, ja es nimmt über den doppelten Betrag der ersten Viertelstunde zu. Und auch nach Umschalten auf Ringerlösung nach der Durchströmung mit der Versuchsflüssigkeit ist die Zunahme noch außerordentlich groß; zu dieser Zeit sind noch Reste der Versuchsflüssigkeit im Gefäßsystem des Frosches und können nachwirken. Erst von einer Verdünnung des Viscysat von 1 : 100 ab läßt die Wirkung nach und nähert sich bei weiterer Verdünnung den Werten der dauernden Ringerdurchströmung.

Diese ödemfördernde Wirkung weisen auch die anderen Präparate auf: Die Ampullenlösung ohne Eiweiß und Alkohol, das Trockenpulver, die Tannenmistel. Es wird also durch die Mistelbestandteile der Durchtritt der Ringerlösung durch die Froschgefäße stark gefördert.

Die Förderung des Durchflusses ist dabei bei weitem nicht so ausgesprochen. In einigen Versuchen ist sie zwar deutlich, in anderen hält sie sich aber fast im Rahmen des normalen, d. h. im Rahmen dessen, was man bei reiner Ringerdurchströmung sehen kann. Im Durchschnitt ergibt sich der dilatierende Einfluß.

Was aber das Bemerkenswerteste an diesen Versuchen ist, das ist die Tatsache, daß Gefäßgebiete durch die Mistel eröffnet werden, die von der Zirkulation ausgeschlossen waren: es trat nämlich in einigen Versuchen nach Blutfreispülen des Präparates wieder Blut in der durchgeflossenen Lösung auf, nachdem die Mistelbestandteile das Präparat passiert hatten. Ein derartiges Verhalten ist bisher in zahlreichen Versuchen bei der Untersuchung vieler Substanzen im Institut nur nach starken Alkohollösungen beobachtet worden. Gleichzeitig geht daraus hervor, daß auch nach Ausbohren des Rückenmarkes die Gefäße des Frosches keineswegs in ihrer Gesamtheit dilatiert sind, sondern noch immer erhebliche Blutmengen zurückhalten; denn die Farbe der durchgeflossenen Lösung war nicht nur blutig, sondern dunkelrot.

Man muß also daraus schließen, daß der Mistel ein dilatierender Einfluß auf die Gefäße zukommt, in Sonderheit, daß die Mistel Gefäßgebiete eröffnet, die aus der Zirkulation ausgeschlossen waren.

Kaninchenversuche.

Auch beim Warmblüter treten nach Mistelextrakt Lähmungserscheinungen auf, wie beim Frosch.

Injiziert man intravenös 1 ccm Viscysat einem Kaninchen von 1500 g, so tritt der Tod innerhalb von 10 Minuten unter allgemeinen Lähmungserscheinungen ein. Die Sektion ergibt einen kontrahierten Ventrikel bei stark dilatierten Vorhöfen; sie konnten also in den systolischen Ventrikel das Blut nicht mehr entleeren. Es zeigt sich also die Herzwirkung in diesen Präparaten wie sie auch die oben angeführten Autoren in ihren Mistelpräparaten gefunden haben.

Blutdruckversuche am Kaninchen.

Von besonderem Interesse ist natürlich das Verhalten des Blutdruckes. Blutdruckversuche am Kaninchen zeigten übereinstimmend die Blutdrucksenkung bei allen Präparaten.

Außer den Extrakten, mit denen die Froschversuche angestellt wurden, ist noch ein Präparat des Handels getreten — genannt „Osmosat, normal" und „Osmosat, verstärkt". Aus dem Viscum-Trockenpulver wurde zunächst eine 5 %ige Lösung hergestellt, später eine 1 %ige, da sich erstere als zu stark erwies. Von allen Lösungen wurden 1 ccm intravenös injiziert, nur beim Osmosat wurde über diese Menge hinausgegangen. Vor allem wurde die Wirkung des Viscum nach vorheriger Atropinisierung geprüft, um festzustellen, ob die Blutdrucksenkung durch einen dem Acetylcholin ähnlichen Stoff hervorgerufen wird, wie dies Kochmann[9]), Müller[10]), Dreßler, Kwiatkowski und Schilf[11]) angeben. Es wurde jedesmal 1 mg Atropin sulf. intravenös injiziert. Die Lösungen wurden mit Säugetierringer hergestellt.

Die Kaninchen wurden mit Urethan narkotisiert, und zwar erhielten sie subkutan 5,4 ccm einer 25 %igen Lösung pro Kilogramm Körpergewicht. Die rechte Carotis wurde freigelegt, dann die linke Vena jugularis. Die Vagi wurden isoliert und angeschlungen. In die rechte Carotis wurde eine Kanüle eingebunden, die zum Blutdruckschreiber führte. Die Werte wurden auf der Kurve aufgeschrieben und ausgemessen. Es zeigte sich bei sämtlichen Versuchen ein promptes Abfallen der Blutdruckkurve nach Injektion der Viscum-Präparate. Auf diesen Abfall hat Atropin keinerlei Einfluß. Ich befinde mich damit im Gegensatz zu den obigen Autoren, die Mistelextrakte als parasympathisches Reizgift bezeichnen, das dem Acetylcholin nahesteht. Alle die von ihnen ge-

fundenen Wirkungen wurden durch Atropin gehemmt; bei meinen Präparaten war dies nicht der Fall. Auch eine zentrale Vagusreizung fand sich bei meinen Untersuchungen nicht, denn beiderseitige Vagusdurchschneidung änderte an der Wirkung nichts.

Die Tabellen zeigen den Verlauf der Blutdruckkurven in Zahlen ausgedrückt. Es sind jeweils in der ersten Spalte die Zeitpunkte angegeben, an denen die Injektionen oder die Messungen erfolgten. Die Zahlen der Pulse und der Atemzüge beziehen sich auf die Minute. Der Blutdruck ist in mm Hg angegeben.

Versuch I.

Zeit	Jeweils Injektion von	Pulszahl	Atmungszahl	Höhe des Blutdrucks	
0′		135	42		72 mm Hg.
5′	1 ccm einer 1%igen Lös. Visc.-Trockenp.	130	42	Senkung bis	52 „ „
10′	—	100	43		70 „ „
15′	1 ccm 1%ige Lösung	117	40	Senkung bis	48 „ „
20′	—	126	42		68 „ „

Versuch II.

0′	—	152	62		58 „ „
5′	nach Vagusdurchschn.	145	65		64 „ „
10′	1 ccm 1%ige Lös. Viscum-Trockenp.	159	34	Senkung bis	52 „ „
15′	—	162	32		80 „ „
20′	—	146	23		65 „ „

Versuch III.

0′	—	145	57		74 „ „
5′	1 ccm 1%ige Lös. v. Visc-Trockenp.	140	51	Senkung bis	28 „ „
10′	Atrop. sulf. 1 mg	148	61		76 „ „
15′	1 ccm 1%ige Lös. Viscum-Trockenp.	148	66	Senkung bis	38 „ „
20′	—	150	60		84 „ „
25′	nach Vagusdurchschn.	154	45		88 „ „
30′	1 ccm 1%ige Lösung Viscum	156	54	Senkung bis	48 „ „
35′	Atrop. sulf. 0,1 %	154	52		84 „ „
40′	1 ccm 1%ige Lösung Viscum	154	50	Senkung bis	24 „ „

Versuch IV.

0′	—	188	25		64 „ „
5′	1 ccm 1%ige Lös. Viscum-Trockenp.	184	24	Senkung bis	44 „ „
10′	Vagusdurchschneidung	176	40		64 „ „
15′	1 ccm 1%ige Lösung Viscum Amp.	170	48	Senkung bis	44 „ „
20′	—	178	42		56 „ „

Zeit	Jeweils Injektion von	Puls-zahl	Atmungs-zahl	Höhe des Blutdrucks
	Versuch V.			
0′	—	188	60	100 mm Hg.
5′	1 ccm Osmosatlösung (normal)	186	62	Senkung bis 88 „ „
10′	—	186	62	100 „ „
15′	2 ccm Osmosatlösung	184	60	Senkung bis 90 „ „
20′	1 ccm Osmosatlösung (stark)	186	60	100 „ „
				schwankt bis 90 „ „
25′	—	180	64	84 „ „
30′	2 ccm Osmosatlösung (stark)	184	56	Senkung bis 80 „ „

Vagusdurchschneidung, nach nochmaliger Injektion von 3 ccm Osmosatlösung „stark" nur leichtes Schwanken des Schreibhebels aber kein endgültiges Absinken der Kurve. In der 40. Minute plötzlich Exitus let.

	Versuch VI.			
0′	—	182	48	92 mm Hg.
5′	1 ccm Osmosat normal	180	50	Senkung bis 78 „ „
10′	Atrop. 0,1% 1 ccm	174	50	100 „ „
	anschl. 1 ccm Osmosat normal	178	48	Senkung bis 90 „ „
15′	—	180	50	92 „ „
20′	1 ccm Osmosat stark	174	58	Senkung bis 86 „ „
				schwankt Extrasystole
25′	1 mg Atrop. sulf.	178	54	96 „ „
	anschl. 1 ccm Osmosat stark	170	58	Senkung bis 80 „ „
				schwankt
35′	—	160	46	90 „ „
40′	Viscysat Amp. 1 ccm	160	42	Senkung bis 52 „ „
				mit Schwankungen ad exitum

	Versuch VII.			
0′	—	160	36	86 mm Hg.
3′	Amp. Viscysat 1 : 10	160	36	84 „ „
				eine Schwank.
10′	Amp. Viscysat unverd. 1 ccm	158	40	Senkung bis 46 „ „
15′	Atrop. sulf. 1 mg	158	38	96 „ „
	anschl. 1 ccm Viscysat Amp.	160	40	54 „ „
				eine Schwank.
				absinkend bis auf 16 „ „
				dann Erholung bis 44 „ „
				nach 25 Minuten Exitus.

Versuch VIII.

Zeit	Jeweils Injektion von	Pulszahl	Atmungszahl	Höhe des Blutdrucks
0′	—	248	68	98 mm Hg.
5′	1 ccm Tannen-Viscysat	228	68	98 „ „
5½′	—	224	64	Senkung bis 70 „ „
6′	—	228	74	96 „ „
6½′	1 ccm 0,1% Atropin	228	70	94 „ „
7′	—	184	40	60 „ „
7½′	—	216	58	62 „ „
8′	1 ccm Tannen-Viscysat	212	48	62 „ „
8½′	—	200	51	Senkung bis 46 „ „
9′	—	220	58	36 „ „
9½′	—	208	60	52 „ „
10′	—	204	62	63 „ „
10½′	—	136	58	68 „ „
11′	—	116	24	62 „ „
11½′	—			Atmung steht schneller Abfall

Vorversuch. Ein Vorversuch wurde mit Trockenpulver angestellt, von dem 1 ccm einer 5 %igen Lösung mit Säugeringer injiziert wurde. Nach 20 Minuten trat bereits der Exitus ein, worauf für die folgenden Versuche eine 1 %ige Lösung hergestellt wurde.

Versuch I.

Es handelte sich um ein männliches Kaninchen von 3500 g Gewicht. Die Kurve zeigt den typischen Verlauf, d. h. prompten Druckabfall nach Injektion der Lösung. Die ursprüngliche Höhe der Blutdruckkurve wurde nicht mehr erreicht. Bei stark unregelmäßigen Pulsen und oberflächlicher Atmung trat dann der Exitus ein. Die Sektion zeigte ein kleines Herz, die Abdominalorgane waren prall blutgefüllt.

Versuch II.

Ebenfalls Viscum-Trockenpulver-Lösung 1 %. Weibliches Kaninchen von 3000 g Gewicht. Nach Vagusdurchschneidung sieht man zunächst leichten Druckanstieg. Nach einmaliger Injektion der Viscum-Lösung — 1 ccm der 1 %igen Lösung — prompt Abfall des Blutdruckes. Die Atmung wird langsamer. Nach 30 Minuten Exitus. Die Sektion zeigt wiederum ein kleines Herz. Hieraus geht hervor, daß eine zentrale Vagusreizung nicht die Blutdrucksenkung veranlassen kann.

Versuch III.

Nochmals Viscum-Trockenpulver-Lösung 1 %ig. Atropinlösung 0,1 %ig. Weibliches Kaninchen von 3000 g Gewicht. Nach der Injektion von Viscum wiederum ein Abfall der Blutdruckkurve von 74 mm Hg auf 28 mm Hg. Nach 10 Minuten wurde 0,5 ccm einer 0,1 %igen Atropin sulf. Lösung injiziert und anschließend nochmals die anfangs gegebene

Menge Viscum-Lösung. Pulszahl bleibt dieselbe, die Atmung wird gering beschleunigt. Der Blutdruck sinkt sofort von 76 mm Hg auf 38 mm Hg ab. Nach weiteren 5 Minuten hat sich der Blutdruck erholt — 84 mm Hg. Darauf wird der Vagus beiderseits durchschnitten; es erfolgt leichter Anstieg der Druckkurve bis auf 88 mm Hg, (wie es Jarisch[18]) beschreibt). Nach weiteren 5 Minuten wiederum Injektion von 1 ccm einer Viscum-Lösung aus Ampullen, d. h. einer alkohol- und eiweißfreien Lösung. Prompter Abfall auf 48 mm Hg. Schließlich wird nach wiederum 5 Minuten, nachdem sich der Blutdruck erholt hat, 1 ccm einer 0,1 %igen Atropin sult.-Lösung injiziert und anschließend die gleiche Menge Viscum-Lösung wie vorher. Puls und Atmung bleiben dieselben, der Blutdruck sinkt von 84 mm Hg auf 24 mm Hg. Tod. Das Herz war wiederum sehr klein, die Bauchorgane blutgefüllt, die Lunge anämisch.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß der Blutdruckabfall durch Atropin nicht verhindert werden kann, was gleichbedeutend damit ist, daß bei dieser Mistelwirkung in unserem Falle Acetylcholin keine Rolle spielen kann.

Versuch IV.

In diesem Versuch wurde Viscum-Trockenpulver-Lösung und Ampullen-Viscum-Lösung miteinander verglichen. Es besteht kein wesentlicher Unterschied in der Wirkung der Präparate. Das Kaninchen wog 2500 g. Der Normaldruck hat eine Höhe von 64 mm Hg und sinkt auf Trockenpulverlösung auf 44 mm Hg, ohne Puls und Atmung wesentlich zu beeinflussen. Die Vagusdurchschneidung bewirkt lediglich eine Beschleunigung der Atmung. Nach 5 Minuten erneute Injektion von Mistelsubstanz, diesmal Ampullen-Viscum-Lösung: erneuter Abfall auf wiederum 44 mm Hg. Nach einiger Zeit zeigt die Messung annähernd Normaldruck von 56 mm Hg, also hat sich der Druck innerhalb 5 Minuten wieder erholt. — Bei der Sektion erweist sich auch diesmal das Herz als klein, systolisch kontrahiert.

Das Ergebnis dieses Versuches läßt erkennen, daß die benutzten Lösungen aus Trockenpulver und Ampullen keinerlei Unterschiede aufweisen. Auch dieses Mal wurde die Blutdrucksenkung durch die Vagusausschaltung nicht verhindert.

Versuch V.

Er soll den Unterschied zwischen dem oben erwähnten Handels-Präparat Osmosat und den von mir benutzten Lösungen Trockenpulver und Ampullen veranschaulichen. Man sieht nach Injektion von 1 ccm Osmosat-Lösung „normal" einen geringen Blutdruckabfall von 100 mm Hg auf 88 mm Hg. In der 15. Minute wurde das Doppelte — 2 ccm — injiziert, es erfolgte ein Sinken des Druckes um 10 mm Hg. In der 20. Minute wurde 1 ccm einer Osmosat-Lösung „stark" injiziert, wonach nur ein Schwanken der Kurve zwischen 90 bis 100 mm Hg bemerkt werden konnte, aber kein regulärer Abfall des Druckes. Nach 25 Minuten bewegte sich die Kurve in leichten Schwankungen um 84 mm Hg, um schließlich bei nochmaliger Injektion von 2 ccm Osmosat-Lösung „stark" auf 80 mm Hg zu sinken. Es werden dann die Vagi durchschnitten, und nach nochmaliger Injektion von 3 ccm Osmosat-Lösung „stark" nur leichtes Schwanken des Schreibhebels, aber kein endgültiges Absinken der Kurve festgestellt. In der 40. Minute plötzlicher Exitus letalis.

Der Sektionsbefund zeigte auch hier ein systolisches Herz und die pralle Blutfüllung der Abdominalorgane.

Vergleicht man diesen Versuch mit den vorhergehenden, so erkennt man hier einen deutlichen Unterschied in der Wirkung der Präparate. Seltsam erscheint, daß dagegen keinerlei Unterschied in der Wirkung zwischen Osmosat-Lösung „normal" und der Osmosat-Lösung „stark" zu bemerken ist. Das Versuchsergebnis zeigt eher eine kräftigere Wirkung der normalen Lösung als der starken. Aber die durch Osmosat erzielten Senkungswerte sind wesentlich geringer als die in den vorhergehenden Versuchen erreichten Werte durch die von mir benutzten Viscum-Präparate Viscysat.

Versuch VI.

Kaninchen von 3000 g Gewicht wurde zunächst mit Osmosat-Lösung „normal" injiziert. Der Blutdruck sank von 92 mm Hg auf 78 mm Hg. Nach Atropininjektion — 1 mg — steigt er auf 100 mm Hg an. Sofort anschließend wird 1 ccm Osmosat „normal" injiziert, was nur eine Senkung bis 90 mm Hg zur Folge hatte. Nach 10 Minuten hat sich der Blutdruck wieder erholt — er steigt jedoch nur mehr bis 92 mm Hg — sodaß eine erneute Injektion von Osmosat „stark" erfolgen kann. Man sieht wiederum, wie in Versuch V, nur eine mäßige Senkung bis auf 86 mm Hg mit leichten Schwankungen und einer Extrasystole. Nach 1 mg Atropin und weiterer Injektion 1,0 ccm Osmosat „stark" sinkt der Druck bis auf 80 mm Hg, wiederum mit Schwankungen. Er hält sich also nicht — wie in den sonstigen Versuchen — auf einer Höhe. Nach 5 Minuten erholt sich der Druck wieder bis auf 90 mm Hg. Eine Vergleichsinjektion von 1 ccm Ampullenviscysat hat nach weiteren 5 Minuten nach starkem Sinken der Druckkurve bis auf 52 mm Hg nach 10 Minuten den Exitus zur Folge.

Dieser Versuch zeigt auch hier wiederum, daß keinerlei Hemmung durch Atropin stattfindet, selbst bei schwächer wirkenden Präparaten als den vorbenutzten Viscum-Präparaten. Acetylcholin war also auch an der Wirkung der Osmosat-Präparate nicht beteiligt. Auch die Sektion dieses Versuchstieres ließ deutlich systolischen Herztod erkennen.

Versuch VII.

Kaninchen 3000 g, Urethannarkose. Feststellung der unteren Grenze der Wirksamkeit. Es wurde zu Beginn des Versuches 1 ccm der Verdünnung 1 : 10 des Ampullen-Inhaltes injiziert. Es trat keinerlei Wirkung auf, lediglich ein ganz geringes Schwanken der Kurve. Nach weiteren 7 Minuten, nachdem der Blutdruck eine gleichmäßige Höhe aufwies, wurde 1 ccm unverdünnter Ampulleninhalt injiziert, worauf prompte Senkung von 84 mm Hg auf 46 mm Hg zu verzeichnen war. Nach 5 Minuten Injektion von Atropin; Anstieg auf 96 mm Hg. Sofort anschließend wiederum Injektion von 1 ccm Ampullen-Viscysat; Schwankungen von 54 mm Hg bis auf 16 mm Hg, dann Erholung bis 44 mm Hg. 25 Minuten später Exitus.

Diesmal zeigte die Sektion nicht einen systolischen Herzbefund. Wohl waren die Abdominalorgane wiederum prall mit Blut gefüllt und die Lunge anämisch; aber das Herz fühlte sich wesentlich weicher an als in den vorhergehenden Versuchen.

Auch hier konnte Atropin die Senkung des Blutdruckes durch die Mistelpräparate nicht verhindern.

Versuch VIII.

In diesem Versuch wurde Tannenviscysat gegeben. Und zwar wiederum 1 ccm der Stammlösung vor und nach der Atropingabe; das Tier wog 2000 g. Jedesmal trat eine Blutdrucksenkung auf. Nach einiger Zeit erholte sich der Blutdruck wieder, begann aber — wie immer — darauf unter Unregelmäßigkeiten zu sinken, bis unter Atemstillstand der Tod eintrat.

Auch hier stand das Herz in Systole still.

Ergebnisse.

Die Untersuchungen der verschiedenen Präparate aus Mistel ergab für alle einen gefäßerweiternden Einfluß am Frosch und eine blutdrucksenkende Wirkung am Kaninchen. Dabei erwies sich die Lähmung des Vagus durch Atropin als wirkungslos, vermochte also die Blutdrucksenkung nicht zu verhindern. Es war also Acetylcholin an der Blutdruckwirkung nicht beteiligt — im Gegensatz zu den Feststellungen mehrerer Autoren, die die blutdrucksenkende Eigenschaft der Mistel nach Atropin vermißten. In unseren Präparaten spielte also das Acetylcholin keine Rolle. Dies weist — wie so vieles andere — darauf hin, daß die Herkunft und die Herstellung der Mistelextrakte von wesentlicher Bedeutung für die gewinnbaren Inhaltsstoffe ist.

Eine zweite Wirkung der Mistel wird von verschiedenen Seiten als digitalisähnlich angegeben; wir konnten zwar eine Herzwirkung feststellen, aber die Ähnlichkeit mit der Digitaliswirkung war doch nur angedeutet. Zunächst fanden wir niemals eine Verlangsamung der Pulse, weder vor noch nach Atropin, weder vor noch nach der Vagusdurchschneidung. Ferner erwiesen sich die Mistelextrakte am Froschherzen gänzlich wirkungslos; es kam zwar zu einem geringen Absinken der Pulsausschläge bei dreistündiger Beobachtung, aber am Schluß waren sie wieder größer als etwa eine Stunde nach der Eingabe, sodaß irgend eine besondere Herzwirkung am Frosch nicht beobachtet wurde. Auch fanden sich niemals Unregelmäßigkeiten, Halbierungen, Gruppenbildungen und ähnliches; hauptsächlich aber trat keine Neigung zu systolischer Kontraktur auf. Freilich war am Kaninchen die Ursache des Todes wohl eine Herzgiftwirkung. Denn man sieht jedesmal nach Eingabe eines Mistelextraktes — und es war gleichgültig, welches Präparat benutzt wurde, ob Viscysat mit oder ohne Alkohol, ob Trockenpulver oder Tannen-Viscysat — eine Senkung des Blutdruckes, welche auch nach Atropinisierung zustande kommt, und von welcher sehr bald eine Erholung erfolgt, auch wenn der Blutdruck sich nicht immer ganz auf die alte Höhe hebt. Wir haben es also mit einem blutdrucksenkenden Stoff zu tun, wie er von vielen Autoren beschrieben wurde. Aber längere Zeit nach der Eingabe sehen wir eine Zirkulationsschädigung sich entwickeln, welcher die Tiere erliegen, indem unter Schwankungen des Druckes und Störungen der Atmung der Exitus eintritt. Ein solches Versagen der Zirkulation kann sich auch bei großer Gabe schnell entwickeln, tritt aber nach kleineren erst allmählich ein, oft, nachdem sich der Blutdruck wieder auf die alte Höhe erholt hatte und die anfängliche Senkung längst abge-

klungen ist. Man sieht also eine zweite Wirkung sich entwickeln (außer der anfänglichen Blutdrucksenkung), die schließlich zum Tode führt. Betrachtet man dann den Sektionsbefund, so findet man das Herz klein, fest und blutleer, die Vorhöfe prall gefüllt; dieser systolische Herzbefund wurde nur einmal vermißt. Gleichzeitig weisen die Unterleibsorgane eine deutliche Blutfülle auf. Man könnte ja daran denken (wie es Ebster[8]) tut), daß die blutdrucksenkende Eigenschaft der Mistel durch die Gefäßerweiterung allmählich zu einer Verschlechterung des Kreislaufs führen müßte, weil zu wenig Blut zum Herzen zurückströmte, sodaß es zum Kollaps käme. Aber die Verschlechterung des Kreislaufs tritt nicht im Anschluß an die primäre Gefäßerweiterung durch die Injektion ein, sondern entwickelt sich erst viel später; und vor allen Dingen ist das Absinken des Blutdruckes nach der Injektion der Mistelextrakte keineswegs etwas sehr Brüskes oder Langdauerndes, sondern es kommt sehr bald, — innerhalb von einer Minute etwa, — wieder zum Anstieg des Blutdruckes. Vielleicht erweisen sich in dieser Richtung die acetylcholinhaltigen Extrakte stärker wirksam. Diese Herzgiftwirkung unterscheidet sich also in vielen Punkten von der Digitaliswirkung, zeigt nur einen systolischen Stillstand am ganzen Warmblüter, den ja bekanntlich durch Digitalisstoffe zu erreichen, nur selten möglich ist. Am Frosch tritt er hier nicht ein, wo er wieder bei Digitalis typisch ist. Vielleicht aber erweisen sich andere Präparate auch hierin anders wirksam.

Am ganzen Frosch zeigte sich eine zentrale Lähmung, die schon früher beschrieben wurde.

Es scheinen also hier in den untersuchten Präparaten zwei Wirkungen vorzuherrschen: erstens eine gefäßerweiternde Eigenschaft, die an Frosch und Kaninchen sich deutlich bemerkbar macht, und zweitens eine herzschädigende Eigenschaft, welche am Kaninchen sich allmählich entwickelt und zu systolischer Kontraktur führt. Die Atropinisierung hat keinen Einfluß auf diese Erscheinungen, es ist also ausgeschlossen, daß Acetylcholin dabei in unseren Präparaten eine Rolle spielt.

Die gleichen Wirkungen sind schon in anderen Mistelpräparaten von Janssen[19]) beschrieben worden, welcher die Stoffe von Dörle[20]) untersuchte, und einen herzwirksamen von einem blutdrucksenkenden trennen konnte. Diese beiden Stoffe sind es wohl, welche auch in unseren Präparaten die wirksamen Bestandteile darstellen.

Einen Stoff, der nach Vagusausschaltung zu einer Blutdrucksteigerung führt, und durch Reizung sensibler Bestandteile im

Herzvagus seine Wirkung entfaltet, wie dies Jarisch[18]) beschreibt, haben wir nur einmal andeutungsweise beobachtet.

Zusammenfassung.

In den Präparaten: Viscysat, Viscysat-Trockenpulver, Tannenviscysat, wie auch in alkohol- und eiweiß-freien Viscysatlösungen, ebenso in einem „Osmosat" genannten Mistelpräparat war an der blutdrucksenkenden Wirkung, die diese Präparate am Kaninchen ausüben, weder Acetylcholin noch Cholin beteiligt; denn Atropin verhindert die Blutdrucksenkung nicht.

Auch zentrale Vagusauschaltung durch Durchschneidung beeinflußt die Wirkung unserer Mistelpräparate nicht.

Besonders auffällig war die Wirkung dieser Präparate bei der Durchströmung des Frosches auf das sich entwickelnde Ödem: es nahm sehr stark zu, es wurde also die Permeabilität der Gefäßwände vermehrt. Außerdem wurden Gefäßbezirke durch die Mistelextrakte eröffnet, die auch nach Rückenmarkszerstörung am Frosch geschlossen bleiben, sodaß die durchgeströmte Flüssigkeit nach Blutfreispülen wieder blutig wird, wenn man Mistelextrakt durchleitet.

Außer dieser Gefäßwirkung muß bei diesen Präparaten noch eine Wirksamkeit auf das Herz angenommen werden: lange Zeit, nachdem sich die Blutdrucksenkung wieder ausgeglichen hat, entwickelt sich eine Zirkulationsstörung, das Herz steht in Systole still; aber Ähnlichkeiten mit den Digitalisstoffen zeigten sich nicht, weder am Froschherzen noch in den Einzelheiten der Wirkungsweise.

Es zeigen also unsere Präparate eine Wirkung, wie sie den Beschreibungen von Janssen entspricht, der die blutdrucksenkende und die herzwirksame Eigenschaft auf zwei verschiedene in der Mistel vorhandenen Stoffe zurückführen konnte; Acetylcholin war in unseren Präparaten ebenfalls nicht an der Wirkung beteiligt.

Am Schluß meiner Arbeit gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. Frey für die Zuweisung des Themas und freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Dem Assistenten des Instituts Herrn Dr. med. Harry Stückrath sei hiermit ebenfalls für seine Mithilfe bei den Operationen und den Versuchsanordnungen gedankt.

Schrifttum.

[1]) Gaultier, Semaine med. 43, 513, 1907.
[2]) Nolle, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 158, 90, 1930.
[3]) Winterstein und Hämmerle, Hoppe-Seylers Z. 199, 56, 1931.
[4]) van Itallie, Pharmac. Weekbl. 58, 824, 1921, zit. n. Ber. Physiol. 10, 493, 1922.
[5]) Foa, Arch. di scienze biol. 2, 1, 1921, zit. n. Ber. Physiol. 11, 96, 1922.
[6]) Shin Maie, Z. ges. exp. Med. 50, 549, 1925.
[7]) Ebster und Jarisch, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 145, 297, 1929.
[8]) Ebster, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 145, 312, 1929 u. 191, 19, 1938.
[9]) Kochmann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 553, 1931.
[10]) Müller, Arch. Pharmazie 270, 449, 1932, zit. n. Ber. Physiol. 71, 192, 1933.
[11]) Dreßler, Kwiatkowski u. Schilf, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 170, 428, 1933.
[12]) Park, The practitioner 27, 348, 1881.
[13]) Lesieur, These, Faculté de medicine 1910.
[14]) Bijlsma, Arch. neerland. d. physiol. 11, 141, 1927.
[15]) Henze und Ludwig, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 694, 1937.
[16]) Rojo, Rev. med. lat. Amer. 765, 1929.
[17]) French u. Hanzlik, J. of pharmacol. 23, 269, 1924.
[18]) Jarisch und Richter, Klin. Wochenschr. 1939, 185. — Richter, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 191, 23, 1938. — Neuerdings über Lebervolumen: Jarisch u. Henze, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 191, 30, 1938.
[19]) Janssen, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 190, 215, 1938.
[20]) Dörle, I. D. Freiburg i. Br., 1938 bei Winterfeld u. Janssen.

Lebenslauf.

Am 6. 4. 1910 wurde ich als Sohn des Straßenbaumeisters Mathias Berwanger in Wittlich geboren.

Ich besuchte von meinem 6. bis 10. Lebensjahre die Seminarübungsschule und anschließend die höhere Stadtschule meiner Heimatstadt. Von 1924 bis 1930 war ich Schüler der neu errichteten Deutschen Oberschule, an der ich 1930 auch die Reifeprüfung ablegte.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Marburg. Dort bestand ich die ärztliche Vorprüfung im März 1934, nachdem ich wegen eines Unfalles 1 Jahr mit dem Studium ausgesetzt hatte. Während meines klinischen Studiums war ich ununterbrochen an der Universität Göttingen, an der ich am 12. März 1937 die ärztliche Staatsprüfung bestand.